

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE 458

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Raymond, Auguste GILLOT

Ancien Interne des Hôpitaux de la Région de Paris

Né le 31 Mai 1926, à VITRY-sur-SEINE

Présentée et soutenue publiquement le 4 Juin 1958

LES HYPOGLYCEMIES PAR ADENOMATOSE
LANGERHANSIENNE DIFFUSE.
A PROPOS DE 4 CAS OPERES

Président : Monsieur G. MENEGAUX (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI

1959

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1958

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Raymond, Auguste GILLOT

Ancien Interne des Hôpitaux de la Région de
Paris

né le 31 mai 1926 à Vitry-sur-Seine

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le 4. 6. 1958

--:-



LES HYPOGLYCEMIES PAR ADENOMATOSE

LANGERHANSIENNE DIFFUSE. A PROPOS DE 4 CAS OPERES.

--:-

Président : Monsieur G. MENEGAUX (Professeur)

--:-

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1959.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, BROCC, CADENAT, CHABROL, CHAMPY,
CHEVALLIER, CHEVASSU, DEBRE, DELBET, DONZELOT,
GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, HAZARD,
HEUYER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL,
LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT,
MONDOR, MONOD, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, STROHL,
TANON, VELTER.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSEESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie app. à l'Education phys. et aux Sports	} CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie méd., sociale	BERNARD J.
Carcinologie	REDON
Chimie Méd.	JAYLE
Clinique Chir.	{ Hôtel-Dieu MENEGAUX
	{ Salpêtrière MOULONGUET
	{ Cochin QUENU
	{ Beaujon SICARD
Clinique Chir. cardio-vasculaire	G. d'ALLAINES
Clinique Chir. réparatrice et orthop.	} MERLE d'AUBIGNE
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique Chir. infantile et d'orthop.	} FEVRE
Clinique Chir. pleuro-pulm.	MATHEY
Clinique de la Tuberculose	BERNARD Et.
Clinique de neuro-chir.	PETIT-DUTAILLIS
Clinique de Puéricult.	LELONG
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	} DEGOS
Clinique des mal. du sang	MARCHAL
Clinique mal. du système nerv.	ALAJOUANINE
Clinique des maladies des enf.	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET

Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	} DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	} BOULIN
Clinique Gynécologique	FUNCK-BRENTANO
Cliniques Médicales	{ BARIETY JUSTIN-BESANÇON MOREAU de GENNES
Clinique Méd.hydro-climat.thérap.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	{ PASTEUR VALLERY RADOT
Cliniques obstétricales	{ LANTUEJOUL VARANGOT LACOMME
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	TURPIN
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine Légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist. nat. Méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	JULIEN MARIE
Pharmacologie et matière méd.	CHEYMOL
Physico-chimie méd.	N...
Physiologie	BINET
Physique médicale	DOGNON
Problèmes alimentaires (ch.t.pers.)	HAMBURGER
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	BROUET
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	{ CABROL	Pat.chir.	{ DUBOST
	{ DEBEYRE		{ FAUREL
	{ DELMAS		{ FLABEAU
Ana.Path.	{ OLIVIER G.	Pat.expéri-ment.	{ GERMAIN
	{ Melle GAU-		{ GOSSET
	{ THIER V.		{ LAURENCE
	{ BUSSE		{ LORTAT-JACOB
Bactério- logie	{ GOUYGOU	Path.Méd.	{ OLIVIER (Cl.)
	{ CHRISTOL		{ POILLEUX
Biol.Méd.	{ NEVOT		{ THOMERET
	{ BOURLIERE		{ VERNE (J.M.)
Chimie Méd.	{ ETTORI		{ MAURICE
	{ POLONOVSKI J.		{ LOEPER
Dermato-syph.	{ DUPERRAT		{ BOUVIER
Embryologie	{ TUCHMANN		{ BOUDIN
Histologie	{ COUJARD		{ BRICAIRE
	{ N.		{ BRISSAUD
Hydrologie	{ CORNET		{ CASTAIGNE
Hygiène	{ BOYER		{ CONTE
	{ DEPARIS		{ DEROT
Mal.infect.	{ BASTIN		{ DOMART
Médecine) légale et du Trav.)	{ DEROBERT		{ LAMOTTE
	{ GAULTIER		{ LAROCHE
	{ HADENGUE		{ MACREZ
Neurochir.	{ DAVID		{ MILLIEZ
Neurologie	{ LHERMITTE		{ PEQUIGNOT
	{ GRASSET		{ PERRAULT
	{ LE LORIER		{ RAMBERT
	{ LEPAGE		{ ROYER
	{ MERGER		{ THIEFFRY
Obstétrique	{ MORIN		{ TURIAF
	{ RAVINA		{ WOLFROMM
	{ ROBEY		{ POLONOVSKI Cl.
	{ BREGEAT		{ MOZZICONACCI
	{ DESVIGNES		{ JOSEPH
Orthopédie	{ JUDET	Pharmacol.	{ Melle LEVY
Oto-rhino- laryngol.)	{ AUBRY		{ BARGETON
	{ MADURO	Physiol.	{ DEJOURS
Parasito.	{ BRUMPT		{ PARROT
Parasito col.	{ CHABAUD	Physique	{ DJOURNO
	{ ABOULKER		{ GOUGLROT
	{ BARCAT	Pneumo-phtis.	{ KREIS
	{ BAUMANN		{ BARUK
	{ CAUCHOIX	Psychiatrie	{ PICHOT

MM.

Urologie. KUSS
Thérapeut. CHASSAGNE

M. LE LORIER.

MM.

35.

Urologie N...
Clinique Méd. (DREYFUS
(HAGUENAU
(KOURILSKY

Secrétaire de la Faculté M. MOREL
Secrétaire-Adjoint Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef	Dr HAHN
Conservateur	Melle GOICHON
	(Melles DUMAITRE
	LE NOIR
Bibliothécaires	LAURENT
	QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Femme,

A ma Famille.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur G. MENEGAUX

Professeur de Clinique Chirurgicale de
la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Chirurgie,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui m'a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette
thèse.

En témoignage de ma
profonde reconnaissance.

A mon Maître,

le Professeur Agrégé Lucien LEGER

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

Qu'il trouve ici l'expression
de ma reconnaissance pour
une année d'internat riche
d'enseignement et l'aide
qu'il m'a apportée dans
l'élaboration de cette thèse
dont il m'a inspiré le sujet.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris :

Externat :

Professeur G. MENEGAUX
Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT
Professeur Agrégé P. MILLIEZ
Docteur ALBEAUX-FERNET
Professeur H. BENARD
Docteur R. ISRAEL
Professeur M. LELONG
Docteur L. ROUQUES
Professeur Agrégé F. LEPAGE

Externat en premier :

Docteur Y.J. LONGUET

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de
la Région de Paris

Au Docteur M. LEBEL

Dont les conseils m'ont été
précieux pour tout mon
internat et qui a su être
plus qu'un Patron.

Au Docteur M. LARJET in Memoriam.

Aux Docteurs J.P. LAMARE
P. LARJET

Dont les conseils et l'exem-
ple quotidiens m'ont, surtout
dans leur spécialité, été
d'une aide sûre.

Au Professeur Agrégé GERMAIN

Avec le regret d'un séjour
trop court dans son service.

LES HYPOGLYCEMIES PAR ADENOMATOSE
LANGERHANSIENNE DIFFUSE. A PROPOS DE 4 CAS OPERES

.INTRODUCTION

-:-

Il n'est pas dans notre propos de reprendre l'étude détaillée des hypoglycémies, mais d'insister sur une de leurs variétés, les hypoglycémies pancréatiques non tumorales où l'attitude thérapeutique est particulièrement difficile.

Les adénomes pancréatiques fonctionnels posent en effet peu de problèmes thérapeutiques : l'exérèse d'un adénome, certes parfois fort difficile à trouver, amène presque à coup sûr la guérison.

Il en va tout autrement des hypoglycémies pancréatiques où l'exploration chirurgicale la plus complète ne révèle pas de tumeur. Car, si les travaux récents paraissent individualiser plus nettement qu'il y a quelques années, les hypoglycémies fonctionnelles, et si le traitement médical peut les améliorer suffisamment, il n'en est pas de même pour les hyperplasies. La clinique en est encore mal précisée ; la thérapeutique médicale inopérante impose l'exploration chirurgicale.

Que faire alors ? Force est devant l'échec médical et la négativité de l'exploration de se résoudre à la pancréatectomie gauche étendue. Décriée quand on lui donne le nom de pancréatectomie de réduction, elle est acceptée quand elle espère sur une notion statisti-

que enlever un adénome qu'on ne voit ni ne palpe.

C'est dans le but de préciser cette attitude thérapeutique qu'a été fait ce travail, à propos de 4 cas inédits d'adénomatose langerhansienne, réunis et opérés dans le service de notre Maître, le Professeur Agrégé L. LEGER.

--:-

OBS. N° 1 - M. BOU...

Ce malade de 31 ans, est entré le 8-X-1956, envoyé par le Dr Bertrand-Fontaine, avec le diagnostic d'hypoglycémie pancréatique.

Le 27-8-1956, la maladie a débuté par un coma brutal, dont l'horaire n'est pas précisé. L'examen à Beaujon, où le malade a été transporté, montre un coma vigil, avec agitation et sueurs profuses ; on ne décèle aucun signe de localisation neurologique. La glycémie est trouvée à 0,45 g et l'injection intra-veineuse de sérum glucosé hypertonique fait disparaître tous les signes.

L'interrogatoire de ce malade, Nord-Africain, est difficile, mais il ne révèle aucun antécédent pathologique ni digestif, ni pulmonaire. L'examen clinique en octobre 1956 est normal à part une discrète douleur de l'hypochondre gauche exagérée par la palpation.

Examens complémentaires :

Amylasémie à 17 Unités S. Amylasurie à 128 U.W. cholestérol total 1,65 g, estérifié 0,85, E/T 0,51. Bilirubine inférieure à 20 mg. Prothrombine 100 %. Numération et formule sanguine normales, ionogramme de même. Urée 0,25 g. Hématocrite 44, réserve alcaline 46 V.

L'hyperglycémie provoquée le 1-IX-56 est en faveur d'un hyperinsulinisme, la courbe est écrasée, l'hypoglycémie réactionnelle nette :

0,85 g - 1,25 g - 1,06 g - 0,97 g - 0,91 g - 0,77 g %.

Le 30-IX-56 , l'épreuve donne :

0,74 g - 0,91 g - 0,60 g - 0,62 g, - 0,64 g -
0,75 g - 0,88 g.

L'hypoglycémie provoquée par insuline
intra-veineuse montre :

0,51 g - 0,17 g - 0,40 g - 0,44 g - 0,60 g -
0,51 g %.

L'hyperglycémie après adrénaline :

0,77 g - 0,81 g - 0,72 g - 0,79 g - 0,68 g%.

Le test de Thorn donne les taux suivants :

	17 C.S.	11 Oxy.	
Le 1er jour	13,6 mg 27,2 mg	4,1 mg 8,2 mg	p.mille par 24h.
Le 2ème jour	16,8 mg 28,6	7,2 17,2	
Le 3ème jour	17,8 21,4	7,4 8,9	

La splénomano-métrie est à 21, la spléno-
portographie révèle une discrète image d'ob-
stacle sur la terminaison de la veine splé-
nique.

EN CONCLUSION : Il s'agit d'un syndrome
hypoglycémique net, dont l'origine pancréa-
tique semble bien établie par la triade de
Whipple, l'hypersensibilité à l'insuline,
une courbe d'hyperglycémie provoquée typi-
que.

L'INTERVENTION le 12-X-1956 (Pr.Ag. L.LEGER)
par médiane sus-ombilicale, montre une rate
deux fois plus grosse que la normale. On ef-
fondre le ligament gastro-colique, la face
antérieure du corps et de la queue est nor-
male. Un décollement duodéno-pancréatique per-
met d'explorer les deux faces de la tête sur
laquelle on ne voit ni ne palpe aucune sail-
lie. On décolle la rate et la queue du pan-
créas, ce qui permet d'explorer les deux fa-
ces de ce segment, qui sont normales. Dans
ces conditions, on se résout à pratiquer une
pancréatectomie gauche, avec l'espoir de trou-
ver un adénome dans le segment réséqué.

Les suites opératoires sont des plus simples,
et le malade est immédiatement soulagé. Les
glycémies sont toutes au-dessus de 1 g

le 13-X-56	1,30 g
14-X	1,34
15-X	1,32
16-X	1,44
18-X	1,04
22-X	0,96

Fait plus étonnant, une épreuve à l'insuli-
ne intra-veineuse (5 Unités) au 11ème jour
montre :

départ :	0,95 g
à 15 minutes	3,40
30 m.	3,54
60 m.	3,96
90 m.	3,80
120 m.	3,62
240 m.	2,54

bien que toute erreur ait été éliminée, de-
vant ce résultat paradoxal une 2ème épreuve
est faite avec 10 Unités d'insuline intra-
veineuse :

15 minutes	1,73 g
30 m.	1,05
60 m.	0,93
90 m.	1,26
120 m.	1,07
150 m.	1 g

nous reviendrons sur ces résultats.

L'examen anatomo-pathologique (Pr Verne) du pancréas réséqué permet de conclure à une adénomatose langerhansienne diffuse. Les îlots sont nombreux, mal limités. A leur niveau, l'hypervascularisation est importante.

Cette augmentation du tissu langerhansien porte à la fois sur le nombre des îlots (polynésie) et sur leur dimension (macronésie). Cette polymacronésie s'observe dans toutes les régions du pancréas. L'étude de la formule cellulaire montre généralement une répartition normale des cellules A et B. Il existe cependant dans certains îlots de grande dimension une proportion plus élevée de cellules A que dans les conditions normales.

Il s'agit donc là d'une observation typique d'hypoglycémie dont l'origine pancréatique et organique est tout à fait nette.

Cependant, l'exploration la plus minutieuse n'a pas révélé d'adénome et l'histologie, par cette hyperplasie qui revêt la forme d'une adénomatose, nous paraît rendre compte du syndrome.

La présence dans certains îlots de cellules A en proportion plus élevée que la normale, peut être une tentative de réaction à l'hyperinsulinisme. Faut-il y voir l'explication du paradoxe de l'épreuve à l'insuline

post-opératoire qui provoque une hyperglycémie ? On sait qu'expérimentalement l'hypoglycémie insulinaire est suivie de l'apparition d'un facteur hyperglycémiant, le glucagon, dans le sang pancréatique, mais non dans le sang mésentérique, suggérant que l'insuline ou l'hypoglycémie peut être un stimulant de la sécrétion du glucagon.

(Foa 1954 Foa et Galansino 1954 Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology p.65).

Nous ne pouvons qu'évoquer cette hypothèse. De toute façon cette réaction peut être interprétée comme un test de guérison et permet de rejeter l'hypothèse d'un adénome restant.

o

OBS. N° 2 - M. ISA...

Elle concerne un homme de 60 ans entré le 25-IX-1957, adressé par le Dr Jacquelin.

Le début de la maladie remonte au mois de Juin 1957 et s'est manifesté par des pertes de conscience répétées, d'une durée de deux heures, entraînant des chutes, justifiant différentes hospitalisations jusqu'à ce que soient trouvées des glycémies inférieures à 0,80 g %.

Depuis ces accidents initiaux le malade se plaint de céphalées exacerbées par les mouvements, de malaises, de vertiges, de fringales. La nuit les sueurs profuses sont fréquentes. Il existe des douleurs de l'hypocondre gauche, surtout en decubitus. Elles sont sans rapport avec les repas et irradient vers la région ombilicale et l'hypocondre droit.

L'examen clinique ne décèle aucun signe

pathologique, la T.A. est à 9/6.

Des glycémies répétées inférieures à 0,80 vont entraîner divers examens complémentaires.

amylasurie 16 U.W. urée 0,25 protides 75g
17 céto et 11 oxy- sont normaux.
radiographie thoracique et E.C.G. normaux.
Prothrombine 70 %
Cholestérol 3 g - estérifié 1,80 E/T 0,62
Numération et formule sanguine normales
de même que le ionogramme. Hématocrite 40.

Le 25 sept. 1957, la splénométrie est à 17, un peu élevée. La lère image de splénoportographie est normale, mais vers la 15ème seconde il existe des signes discrets de stase au niveau de la veine splénique, ce qui témoigne d'un obstacle par pancréatite chronique vraisemblable. Cet examen est suivi d'un malaise avec sueurs et hypotension et est calmé par le sérum glucosé intra-veineux.

Une épreuve à l'insuline (5 unités intra-veineuses) montre le 25 sept. :

départ	0,66 g
15 minutes	0,71
30 m.	0,60
45 m.	0,58
75 m.	0,45
105 m.	0,69
165 m.	0,69

répétée avec 10 Unités la courbe est la suivante :

départ	0,90
15 minutes	0,65
30 m.	0,54

45 m.	0,25
60 m.	0,36
120 m.	0,66
180 m.	0,75 g

en même temps le malade s'agite, est couvert de sueurs, se plaint de malaise et les troubles psychiques nets chez ce malade augmentent. Tous ces troubles cèdent à l'ingestion d'un verre d'eau.

L'INTERVENTION est décidée et pratiquée le 8-X-57 par le Pr. Ag. L. LEGER .

"Médiane sus-ombilicale. Le pancréas est tendu, un peu érectile, avec un léger œdème interstitiel, et une coloration tirant sur le chamois. La face antérieure du pancréas est normale de même que la face postérieure de la tête, explorée par décollement duodéno-pancréatique.

Une biopsie extemporanée révèle une adénomatose typique. Dans ces conditions, une pancréatectomie gauche est réalisée, avec splénectomie. Le Wirsung n'est pas dilaté sur la tranche de section."

Les suites opératoires sont simples. Les glycémies répétées sont normales, sauf le 1er jour où une hyperglycémie à 1,70 g est trouvée :

le 9-X-57	1,23 g
le 10-X	1,40
le 14-X	1,20
le 21-X	1 g
le 26-X	0,97

Une épreuve à l'insuline (10 Unités I.V.) est faite le 21-X, elle est normale :

départ	1 g
15 minutes	0,96
30 m.	0,79
45 m.	0,68
75 m.	0,75
105 m.	0,79
120 m.	0,85 g

Le malade est très amélioré, seuls les troubles psychiques persistent. Nous avons eu des nouvelles de ce malade fin décembre 1957, la glycémie se maintenait à 1 g.

L'étude histologique montre (P. Guyet) :

"sur la biopsie hépatique des signes discrets d'angiocholite ascendante et une charge glycogénique normale.

Le pancréas :

1° Il existe un certain nombre d'îlots morphologiquement normaux bien limités, de volume moyen, et normalement vascularisés. Dans ces îlots le rapport A/B reste sensiblement normal à 20 % (de 20 à 30 %) correspondant à ce que l'on trouve dans un pancréas sain.

Dès que ces îlots augmentent de volume l'augmentation porte presque exclusivement sur les cellules B et le rapport A/B diminue aux environs de 12 à 15 %.

2° Les îlots nouvellement formés ou en voie de constitution, en plein tissu acineux normal, ou au contact des canalicules, sont facilement reconnaissables. Leur limitation n'est pas nette. Ils sont hypervasculaires, les noyaux sont hyperchromatiques. Ces îlots ainsi que les groupements insulaires qui se différencient entre les acini sont presque exclusivement formés par des cellules B et le rapport A/B ne dépasse pas 5 à 6 %.

3° Dans les zones où les lobules acineux sont en régression du fait de la pancréatite canalaire, les îlots néoformés sont d'un autre type. Ils ont l'aspect de ceux que l'on trouve dans toutes les macro- et poly-nésies des pancréatites chroniques avec une limitation nette et des capillaires bien définis. Dans ces îlots, les cellules A dominent mais en rapport avec la pancréatite canalaire, leur signification n'est pas la même que celle de ceux qui se constituent en tissu acineux sain.

Quoi qu'il en soit, les faits morphologiques et cytologiques confirment les données cliniques. La macro et la polynésie sont évidentes et considérables. En certains endroits les îlots sont véritablement adénoïdes et c'est le fait d'îlots jeunes, néo-formés, hypervasculaires, et probablement hyperfonctionnels.

L'abaissement du rapport A/B est le fait d'une augmentation absolue du nombre des cellules B qui justifie l'hypoglycémie.

"En outre, il faut insister sur l'intérêt pathogénique dans ce cas de la pancréatite canalaire. On note en effet toutes les formes de passage entre les acini, peut-être les cellules centro-acineuses et les cellules insulaires."

EN RESUME, il s'agit d'un syndrome hypoglycémique, pancréatique, dont la gravité est attestée par la répétition d'accidents comateux ayant entraîné des troubles psychiques.

L'histologie rend compte de ce syndrome par une adénomatose avec abaissement du

rapport A/B par augmentation absolue des cellules B.

Enfin l'amélioration clinique permet de rejeter l'hypothèse d'un adénome restant. Les accidents n'ont pas réapparu, les glycémiés demeurent normales. Certes, nous connaissons les observations où l'amélioration après pancréatectomie gauche a pu durer un an, avec découverte d'un adénome à la 2ème intervention. Mais il ne nous paraît pas que dans ces cas l'amélioration fut aussi nette dans les suites immédiates ; ce qui d'ailleurs irait contre le fait bien connu que la pancréatectomie partielle large aggrave le syndrome si elle laisse en place un adénome ; nous y reviendrons.

o

OBS. N° 3 - Mme PUE...

La malade âgée de 44 ans, d'Aurillac, adressée par le Dr P. Vermeuouse pour une hypoglycémie nous est confiée par le Dr. Bolgert.

L'histoire clinique a débuté dans la nuit du 25 au 26 juillet 1957, par un malaise brutal, intense. La malade ressent des bourdonnements d'oreilles, des palpitations, des vertiges, elle est couverte de sueurs. L'asthénie et l'anxiété sont intenses. Il existe des troubles visuels. Mais il n'y a pas de sensation de faim, de nausées, ni de douleurs.

Cet état reste stationnaire pendant trois jours. La malade est hospitalisée à Aurillac où la glycémie est dosée à 0,56 g. Le traitement par le sérum glucosé intra-veineux amène la sédation progressive de cet état.

Un mois plus tard, une crise semblable, nocturne, survient, moins intense et avec tremblements.

Par la suite, des crises semblables se répètent. Pour les éviter la malade absorbe une quarantaine de morceaux de sucre également répartis dans la journée. Les sensations de faim deviennent fréquentes.

Les ANTECEDENTS comportent :

1° une sensation presque continuelle de pesanteur de l'hypocondre droit avec ballonnement, une mauvaise digestibilité des graisses et des oeufs. Deux à trois fois par an, une crise nauséuse avec parfois vomissements bilieux.

2° Une crise de colique hépatique en 1951 au cours de laquelle des radiographies vésiculaires auraient révélé une lithiase. Mais la biligraphie, dans le service, a donné une image normale. Il n'y a jamais eu d'ictère.

3° Depuis peu de temps sont apparues des douleurs peu intenses à l'angle costo-vertébral droit, puis gauche.

L'examen clinique de la malade se révèle entièrement normal ; foie et rate sont normaux.

Les examens complémentaires :

cholestérol total 2,10 g, estérifié 1,55
Thymol 4° V. Prothrombine 72 %
Amylasurie 16 U.W. Calcémie 60 mg
Sérologie négative - Urée 0,25 g.
Numération et formule sanguine normales.

Une épreuve à l'insuline (10 Unités I.V.)
le 17-X-57 montre :

départ	1 g
15 minutes	1 g
30 m.	0,45
45 m.	0,31
75 m.	0,58
105 m.	0,88
135 m.	0,91 g

un malaise intense se produit avec sueurs
et vertiges.

Le 21-X-57 hyperglycémie provoquée :

départ	0,97 g
15 minutes	2,43
30 m.	2,30
45 m.	2,10
60 m.	1,60

La splénoportographie est normale, la
splénomanométrie à 15 cm.

L'INTERVENTION est faite le 28-X-57 par
le Pr. Ag. L. LEGER: "médiane sus-ombilicale,
après effondrement du petit épiploon, décol-
lement duodéno-pancréatique, on pratique une
biopsie extemporanée sur l'isthme : elle est
normale. L'effondrement du méso-gastrocolli-
que, le décollement de la rate, de la queue
et du corps du pancréas permettent une ins-
pection large : aucun adénome n'est visible
ni palpable. On se résout alors à une pan-
créatectomie gauche. Le Wirsung n'est pas
visible. Foie et vésicule biliaire sont nor-
maux".

Les suites opératoires, d'abord troublées
par une phlébite jambière qui guérit par
les anticoagulants, sont satisfaisantes.

Une fistule peu abondante et certainement pas pancréatique est temporaire. Les glycémies sont toutes voisines de 1 gramme après une hyperglycémie à 2,75 g en fin d'intervention, à 2 g dans l'après-midi.

le 29	1,34 g
le 30	1,22
le 31	1,10
le 5-XI	1 g
le 14	1 g

la malade est très améliorée.

Le 14-XI, au 17ème jour une épreuve à l'insuline (10 U.I.V.) détermine un léger malaise bien moindre que lors de l'épreuve préopératoire :

départ	1,07 g
15 minutes	0,77
30 m.	0,48
45 m.	0,64
75 m.	0,72
105 m.	0,81
135 m.	0,82

L'examen anatomo-pathologique (P. GUYET)
montre :

"Les îlots de Langerhans sont dispersés assez régulièrement dans tout le parenchyme. Leur nombre augmente cependant proportionnellement à mesure que l'on se rapproche de la queue ; leur densité devient alors considérable. Il n'est pas rare de les voir se grouper en bouquets autour de certains segments canaliculaires. En plusieurs points également on trouve dans la graisse pancréatique contre les lobules acineux périphériques des plages langerhansiennes isolées constituant de très petits nodules adénomateux.

La morphologie de ces îlots est pour une grande part, celle d'îlots adultes possédant une enceinte conjonctive continue, un réseau capillaire normalement constitué et ceci quelle que soit leur taille, qu'ils soient très petits ou au contraire manifestement de grande taille.

Par place cependant, on peut observer de grands îlots de forme allongée, irrégulière, d'une structure plus jeune comme néoformés à partir des structures acineuses voisines avec lesquelles ils se continuent par des transitions insensibles.

Entre ces diverses formations langerhansiennes évidentes d'infimes et multiples groupements de cellules insulaires se différencient partout entre les acini, composés seulement de quelques cellules disposées en rosette autour d'un capillaire central ou parfois même sans système capillaire évident ; leur néo-formation est indiscutable.

Si l'on cherche à établir la formule cellulaire de ce pancréas endocrine, on est frappé par la diversité de la distribution en cellules A et B des îlots suivant le segment pancréatique observé et suivant les points sur une même coupe. Calculé sur un très grand nombre d'îlots, le rapport A/B reste égal ou à peine inférieur à la normale puisque l'on arrive au chiffre de 19 %. Le nombre de cellules ne se trouve donc pratiquement accru qu'en raison de l'augmentation globale de la masse de tissu insulaire.

Dans le retentissement clinique de cette adénomatose langerhansienne diffuse, sans doute faut-il faire la part de l'hyperfonctionnement sécrétoire dont témoigne l'hypervascularisation importante de tout le tissu endocrine."

Nous avons eu des nouvelles de cette malade en Avril 1958. Les glycémies répétées sont à : 0,90 - 1,10 - 0,70 - 0,80 - 0,90 - 0,90. Les accidents préopératoires ne se sont pas reproduits. Il persiste des tachycardies, des vertiges, la malade reste fatigable mais se déclare améliorée. Il faut noter que la malade poursuit un régime riche en hydrates de carbone fait qui est très certainement défavorable.

EN RESUME : il s'agit d'une hypoglycémie importante, avec glycémie basse (0,56) provoquant des accidents intenses, répétés, nocturnes, dont la courbe d'hypoglycémie provoquée montre une hypersensibilité à l'insuline, celle d'hyperglycémie étant de type diabétique et dont l'histologie rend compte par une adénomatosose diffuse. Fait intéressant, le rapport cellulaire A/B est variable selon les îlots, en moyenne peu abaissé.

OBS. N° 4 - Mme MUL...

Cette jeune femme de 25 ans entre le 12-XI-57 adressée par le Pr. DEPARIS et le Dr. SARRAZIN pour hypoglycémie.

Histoire de la maladie : celle-ci débute il y a 4 ans par une perte de conscience subite à jeun à 19 heures et entraîne l'admission à Saint-Antoine.

Le 14 août à 14 heures, après le repas, perte de conscience brusque avec chute qui durera 35 minutes. Aucun signe neurologique n'est trouvé et une G.E.U. est soupçonnée.

Depuis ces accidents se sont répétés iden-

tiques, le plus souvent à jeun avant le repas, une fois après un repas.

Au réveil de ces crises, la malade ressent une faim vive. La sensation de faim est fréquente, même la nuit.

Une glycémie à 0,70 g oriente le diagnostic.

Parmi les antécédents, on note :

appendicectomie à 6 ans
chorée à 12 ans, R.A.A. à 17 ans
depuis la dernière grossesse en 1955
(révision utérine).
douleurs abdominales basses, leucorrhée.

L'examen clinique :

révèle un souffle systolique d'I.M.
T.A. 12/5
cardiopathie bien compensée - E.C.G. normal.
l'examen abdominal est normal.

Examens complémentaires :

sérologie négative,
numération et formule sanguine normales
Prothrombine 80 %; amylasurie 16 U.W.,
amylasémie 96 U.S. - ionogramme normal.

Hyperglycémie adrénalinique le 24-IX-57 :

départ	0,80 g
15 m.	1 g
45 m.	1,2
75 m.	1,05
105 m.	0,88
135 m.	0,63

Hyperglycémie provoquée le 31-X-57 :

	sang capillaire	sang veineux
0 heure	0,70	0,70
5 m.	0,85	0,50
13 m.	0,95	0,50
19 m.	1,20	0,75
35 m.	1,40	1 g
50 m.	1,50	0,95
65 m.	1,20	0,85
90 m.	0,85	0,70
120 m.	1,10	0,75

Une 2ème épreuve sur sang veineux nous est communiquée : elle donne un résultat paradoxal :

Départ	0,80
30 m.	0,68
60 m.	0,36
90 m.	0,80
150 m.	0,60

Le 16-XI une épreuve à l'insuline avec 10 Unités I.V. :

Départ	0,88 g
15 m.	0,25
30 m.	0,25
45 m.	0,29
75 m.	0,49
105 m.	0,61
135 m.	0,80

elle déclenche un malaise intense avec asthénie, sueurs, faim très vive.

La splénoportographie est normale et la splénomanométrie à 12 cm.

L'INTERVENTION est faite le 16-XI-57 par le Pr. Ag. L. LEGER par médiane sus-ombilicale. L'exploration conduite comme dans les cas précédents, ne révèle pas d'adénome. Sur la biopsie extemporanée faite au niveau de l'isthme on ne voit pas d'adénomatose. Pancréatectomie gauche avec splénectomie.

Les suites opératoires sont simples. Des douleurs de l'hypocondre gauche surviennent irradiant à l'épaule gauche. Elles vont en s'atténuant et sont calmées par une infiltration splanchnique gauche qui ne modifie pas les signes fonctionnels ni les glycémies.

Les glycémies sont normales :

16-XI	1,75 g
17	1,04
18	1,25
19-XI	1,20
23	0,98
27	0,95

amylasurie 128 U.W. - amylasémie 148 U.S.

Hyperglycémie intra-veineuse par 34 cm de solution glucosée à 50 %/oo.

départ	0,95
15 m.	1,90
30 m.	1,71
45 m.	1,46
60 m.	1,37

Epreuve à l'insuline par 10 Unités I.V.

départ	0,92
15 m.	0,67
30 m.	0,60
45 m.	0,58
75 m.	0,81

105 m.	0,85
135 m.	1,04

Le 10-XII, la malade se déclare très améliorée et n'a eu aucun malaise.

Anatomo-pathologie (P. GUYET) :

"L'étude de ce pancréas normal quant à sa structure exocrine révèle une évidente hyperplasie diffuse du tissu langerhansien. C'est une véritable efflorescence de tissu insulaire dans tout le parenchyme ; la disposition en bouquets autour des canalicules est particulièrement caractéristique de cette observation.

Si certains de ces groupements de cellules insulaires sont de taille normale (environ $200\ \mu$) nombre d'entre eux mesurent $400-600\ \mu$ et plus ; ça et là le diamètre de quelques plages atteint 1500 et $1800\ \mu$.

D'une façon générale, leur structure n'est pas celle d'îlots normaux adultes. Ils constituent des plages polycycliques à limites souvent imprécises. Toujours hypervascularisés, ce sont des éléments jeunes, néoformés, hyperfonctionnels, quelques-uns sont véritablement angiomateux.

Ces structures évidentes ne constituent pas la totalité du tissu endocrine, d'infimes groupements de cellules langerhansiennes se différencient entre les acini.

Si l'on cherche à établir la formule cellulaire des îlots et le rapport A/B de ce tissu hyperplasique, on remarque que dans les îlots de taille moyenne ou de grande taille le rapport A/B reste sensiblement normal. Dans les

îlots géants il y aurait même une certaine augmentation des cellules A (30 à 35 % environ). Par contre un certain nombre de plages langerhansiennes imprécises et les petits groupements cellulaires interacineux sont presque exclusivement constituées de cellules B (le rapport A/B n'y atteint pas 5 %). Si bien que si on établit le rapport en calculant globalement le nombre des cellules sur de larges secteurs des préparations le rapport se trouve légèrement abaissé : 15 %.

Plus que de cette légère modification de la formule cellulaire, si l'on tient compte de la masse considérable que doit représenter la totalité de ce tissu endocrine et de l'hyperfonctionnement de ce tissu, le syndrome clinique est largement justifié.

Le foie et la rate sont normaux."

Nous avons revu cette malade le 7-1-58 pour une perte de conscience de plusieurs heures. Le coma était vigile sans signes neurologiques. La glycémie à 0,80 g et l'injection lente de 20 cm³ de sérum glucosé hypertonique ramène la conscience. Depuis, malgré un régime hyperprotidique et lipidique cette malade fait des pertes de conscience une fois par semaine et après les repas de midi.

EN RESUME : hypoglycémie grave avec comas répétés, cliniquement caractérisée par une hypersensibilité nette à l'insuline. L'ingestion de glucose déclenche une hypoglycémie. On serait tenté de voir là une caractéristique fonctionnelle et cependant l'adénomatose est particulièrement nette : certains îlots ont 1 800 μ , presque visibles à l'oeil nu.

Faut-il voir dans cette réponse une insuffisance en glucagon ? Ce n'est guère possible

puisque la pancréatectomie a normalisé l'épreuve.

Certes, dans ce cas, l'amélioration n'a été que transitoire mais l'origine fonctionnelle peut être écartée car outre tous les arguments déjà cités, le régime ne modifie pas l'évolution. Ce cas pose le problème difficile d'une réintervention.

o

Dans ces quatre observations, d'emblée, certains faits sont remarquables :

- la gravité du syndrome,
- son aggravation croissante,
- la constance de l'hypersensibilité à l'insuline,
- la variabilité des réponses à l'hyperglycémie provoquée, dans un cas même la réponse est paradoxale hypoglycémique, cependant il existe une adénomatose évidente presque visible à l'oeil nu sur les coupes.
- l'existence d'une hyperplasie nette qui, dans les 4 cas, mérite le nom d'adénomatose diffuse,
- enfin dans deux cas les images semblent confirmer la filiation des îlots à partir de certains éléments des canalicules excréteurs,
- le fait que les courbes d'hypoglycémie provoquée post-opératoires montrent un retour à la normale de la sensibilité à l'insuline.

o

Tels sont les 4 cas que nous avons réunis. Dans la littérature, on est frappé par les séries importantes d'adénomes langerhansiens fonctionnels publiés en Amérique ; la place faite à l'hyperplasie y est nulle. En France, on relève quelques publications.

o o

C'est ainsi que BREIDAHN H.D. PRIESTLEY et RIJNEARSON E.H. en 1956, sur un relevé de 91 cas d'hypoglycémies traités à la Mayo Clinic, trouvent 46 adénomes, 23 carcinomes au stade 1, 7 carcinomes avec métastases, 15 pancréas normaux. Sur cette série : 26 pancréatectomies partielles permettant la découverte 7 fois d'une tumeur dans la pièce. 3 pancréatectomies totales après 1 ou 2 pancréatectomies partielles avec deux survies de 10 et 12 ans.

Ces auteurs refusent toute valeur à l'hyperplasie dans la genèse de l'hypoglycémie et affirment que, à chaque fois que ce diagnostic fut porté par l'anatomopathologie sans découverte d'adénome dans la pièce, les résultats parfois après amélioration temporaire, furent toujours décevants.

Dans leurs 15 cas de pancréas normal, 3 seulement furent guéris par pancréatectomie partielle parmi les 12 autres cas : 4 furent réopérés (3 R A S non améliorés, 1 mort à la 4ème intervention : adénome à l'autopsie, 1 lésion enlevée, guérison). Cinq sont morts en moins de deux ans dans le même tableau clinique.

Dans un seul cas de récurrence d'hypoglycémie un an après ablation d'adénome, une pancréatectomie partielle révéla une adénomatosité et donna une guérison de 11 ans.

MILTON R. PORTER Virginia KNEELAND et FRANTZ en 1956 font une revue de 56 cas ; ils ont trouvé 43 fois une tumeur unique ou multiple ; 4 tumeurs malignes avec métastases, dans 9 cas aucune tumeur. Parmi ces 9 cas, 5 enfants, 4 adultes.

Mais ces auteurs ont renoncé, après de nom-

breuses tentatives à étudier la spécificité cellulaire en histologie et se contentent d'un diagnostic clinique et du résultat thérapeutique après ablation de l'adénome, arguant que les réactions tinctoriales sont trompeuses du fait du caractère tumoral des cellules de l'adénome. Eux aussi nient toute valeur thérapeutique à la pancréatectomie gauche pour hyperplasie, qui serait pour eux un diagnostic abusif : la partie gauche du pancréas étant le siège d'îlots plus nombreux que dans la partie droite et de taille très variable.

Ils ne précisent pas les arguments histologiques donnés pour le diagnostic d'hyperplasie.

BICKERSTAFF et DODGE à propos d'un cas personnel relèvent 6 cas publiés avant eux de Polyadénomatose, découverte dans la pièce de pancréatectomie gauche alors que le pancréas était normal à l'exploration dans 2 cas, porteur d'adénomes visibles dans 5 cas. Les formations adénomateuses avaient de 5 à 20 mm de diamètre.

Ces observations sont donc à la frontière entre les adénomes uniques et l'hyperplasie diffuse posant une fois de plus le problème de leur filiation.

J. ENGELHART et P.J. KOOREMAN, sur 7 cas d'hypoglycémies pancréatiques, dont 5 par adénome, décrivent un cas chez un enfant de 10 mois dû à une hyperplasie diffuse :

- crises hypoglycémiques depuis l'âge de trois mois traitées d'abord par un régime riche en protides et lipides et pauvre en glucides.

- à l'examen:retard psycho-moteur,

glycémies à 0,29 à 0,52 répétées,
tous examens endocriniens ; radio du crâne,
E.E.G. sont normaux.

convulsions constatées à jeun,
crises guéries par le glucose per os,
hyperglycémie provoquée : passe de 0,52 à
1,07, revient à 0,39 à la 6ème heure.

la sensibilité est normale à l'insuline,
la tolérance est élevée à l'hyperglycémie
intra-veineuse.

une insulinémie fut faite et trouvée 10
fois supérieure à la normale.

Un essai fut fait de traitement par la
cortisone et A.C.T.H. et même par l'hormone
de croissance dans l'hypothèse d'une hypo-
plasie A. Seule l'ACTH fut efficace, mais
des signes de surdosage apparurent et dès
l'arrêt du traitement l'hypoglycémie réci-
diva.

L'intervention décidée ne révéla pas d'adé-
nome. Une pancréatectomie des 2/3 fut faite
et suivie d'hyperglycémie et de glycosurie
nécessitant l'insuline pendant 21 jours.

Revu deux ans plus tard, l'enfant va bien
à part un retard psychomoteur : la marche
est déficiente, l'enfant ne parle pas.

Histologiquement (FERNER) "adénomes micro-
scopiques multiples à cellules B avec hyper-
plasie compensatrice des cellules A dans les
îlots de Langerhans restants, expression
probable d'une tentative de lutte par le
pancréas en vue de neutraliser l'insuline
en excès par une augmentation du glucagon
(Juil. 54)".

L'histologie rend compte dans ce cas de
la clinique, de l'augmentation de l'insuliné-
mie, de la haute résistance à l'hyperglycémie
provoquée intraveineuse.

Dans la littérature française, on retrouve peu de cas publiés :

8 cas d'adénomes publiés, sauf omission :

- HAMANT en 1941 à Nancy, 1er cas français,
- BROCC et GARCIN, 1945, un cas qui fut réopéré plus tard pour carcinome,
- ESCALIER et METIVET, 1948,
- L. LEGER un cas, 1950 (Presse Méd. 14-VI-1950),
- BROCC et VIERNE, 1952, un cas.
- FONTAINE, un cas (Bull.Méd. 1-I-1950),
- GRIMOUD et GERAUD, 1957, un cas,
- THOMERET, DUBOST et R. DEUIL (M.A.C. 15-1-1958) un cas.

Par contre, on trouve davantage de cas d'hypoglycémies pancréatiques rattachées à une hyperplasie.

- 5 cas de L. LEGER (compte non tenu des 4 observations inédites de ce travail),
- 3 de BROCC et coll. (M.A.C. 11 juin 1952),
- un de DELANNOY (idem)
- un de LAINE et GINESTE (M.A.C. N° 10 1947) guéri avec recul de deux ans,
- un cas de MALLET-GUY,
- un de FONTAINE,
- citons ici les travaux de VIERNE. Nous y reviendrons.

Rappelons que SCHWARTZHOFF en 1952, complétant la statistique de HOWARD de 1950, trouvait 90 cas d'hyperinsulinisme sans adénome dans la littérature mondiale, dont :

- 30 cas avec hyperplasie insulaire,
- 60 cas avec pancréas normal.

HOWARD ne trouvait dans ces cas que 43 % d'amélioration, MALLET -GUY dans une statistique ancienne donnait 30 % d'échec, 30 %

d'amélioration, 40 % de guérison par résection pancréatique.

De ce relevé, on ne peut dire qu'en France se font plus de pancréatectomies partielles sans adénomes trouvés qu'en Amérique, mais que ces cas sont jugés moins mauvais par nous qu'outre-Atlantique où la négation du rôle de l'hyperplasie est complète dans les dernières statistiques.

Cependant, il convient d'enblée d'insister sur la gravité de ces hyperplasies ; nos observations en témoignent avec leurs accidents comateux répétés, leurs troubles psychiques. MALLET-GUY cite 8 cas ayant entraîné la mort et ce fait nous paraît opposer radicalement les hyperplasies aux hypoglycémies purement fonctionnelles.

Il convient donc de tenter de les définir, de décrire les étapes diagnostiques et les indications thérapeutiques. Mais les hypoglycémies sont un domaine vaste, d'étiologie multiple car s'il n'existe qu'un principe hypoglycémiant, l'insuline, les systèmes hyperglycémiants sont complexes et nombreux (un centre hypothalamohypophysaire, le cortex et la médullo-surrénale, la thyroïde, les cellules A pancréatiques, le foie) leur carence peut provoquer une hypoglycémie dans laquelle l'hyperinsulinisme ne sera que relatif.

La classification la meilleure nous paraît rester celle proposée par CONN et SELTZER qui les divisent en :

I/ ORGANIQUES :

- A/ hyperinsulinisme adénome langerhansien
cancer
hyperplasie diffuse des îlots,
- B/ Affections hépatiques graves.

- C/ Hypofonctionnement antéhypophysaire, lésions hypothalamiques,
- D/ Hypofonctionnement corticosurrénalien,
- E/ Très gros fibromes ou sarcomes musculaires.

II.- FONCTIONNELLES

- A/ Hyperinsulinisme alimentaire des gastrectomisés, des stéatorrhées,
- B/ Hypoglycémies spontanées de l'enfance type Mac Quarrie,
- C/ Diabète rénal grave,
- D/ Travail musculaire intense.

III.- Injections méconnues d'insuline, éventualité très particulière et fort peu chirurgicale.

A/ Il est assez aisé de faire le diagnostic, bien qu'elles soient rares, des hypoglycémies organiques non pancréatiques.

- Tel le cas de Seckel publié en 1939 où la triade de Whipple était présente ; il s'agissait d'un fibrome massif siégeant au-dessus du lobe droit du foie.

- celui de Arkless en 1942 en rapport avec un rhabdomyofibrome sous-phrénique gauche de 2 kg qui récidiva 7 ans plus tard entraînant la mort.

- Haines, 1943, sarcome volumineux.

- Rosenfeld 1949 2 cas par pseudo-myxomes péritonéaux.

- Richard S. Silvis et Daniel S. Simon ajoutent en 1956 un cas par fibrome rétro-péritonéal (1,200 kg).

- Enfin le cas de Alajouanine, Castaigne, et L. Léger cité par A. Pillot dans sa thèse :

fait important la triade de Whipple était présente, mais le pancréas normal et l'exploration confirma après la biopsie, un cancer primitif du foie.

- J. Thomas August et Howard H. Hiatt, 1958, par fibro-sarcome.

Il n'est pas d'explication à ces faits. Une seule notion commune : il s'agit de très volumineuses tumeurs.

B/ S'il est encore aisé d'éliminer par la clinique et surtout le laboratoire les causes hépatiques, surrénales, hypophysaires, à condition de les rechercher par principe, il est bien plus malaisé de faire la part entre les hypoglycémies par hyperinsulinisme vrai (adénome, cancer, hyperplasie) et les hypoglycémies dites fonctionnelles.

A ce propos, il est utile de rappeler les faits histophysiologiques :

1° Dans les adénomes et les carcinomes fonctionnels, on trouve une proportion élevée ou la présence unique de cellules B. Or, il est bien prouvé que ces cellules B sont le siège de l'élaboration de l'insuline par une expérimentation maintenant classique. En clinique, les dosages de l'insulinémie sont encore à l'étude.

J.G. Bernard, P. Moras, Y. Ménin, J.M. Jouany l'ont tenté dans un cas d'insulome malin (Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris N° 31-32-33 1956), ils trouvent des valeurs un peu augmentées sans pouvoir conclure formellement.

Van Buchem et L.D. Eerland (Arch. Chir. Neerl. vol. IX, N° 4, 1957, p. 391) dosant l'insuline

dans 4 cas d'adénomes Langerhansiens par la technique du diaphragme de rat, ne trouvent pas d'augmentation (3 dosages en dehors d'une crise, 1 pendant une crise).

Rappelons l'hyperplasie du nourrisson citée plus haut où l'insulinémie était élevée.

2° Mais dans l'hyperplasie, l'explication n'est pas si simple. Le fait qu'elle puisse être à l'origine d'hypoglycémies graves, outre nos observations est bien montré par l'hyperplasie insulaire des nouveau-nés de mère diabétique : ceux-ci développent des hypoglycémies graves souvent mortelles dans les premiers jours de la vie.

L'explication histo-physiologique est encore complexe. On sait que normalement les îlots de Langerhans contiennent 20 % de cellules A et 80 % de cellules B par coloration de Gomori (d'autres colorations donnent des pourcentages un peu différents) chez l'adulte. On sait enfin que chez le nourrisson les cellules A et B sont en proportion égale.

Les cellules A sont le siège de l'élaboration d'un principe hyperglycémiant ou Hyper Glycogenolytic Factor (H.G.F.) ou glucagon. Ce fait est à l'heure actuelle bien prouvé :

- le synthalin A, l'I.P.T.D. sont capables chez le rat et le lapin de détruire électivement les cellules A (Ferner 1955)

- parallèlement surviennent des chocs hypoglycémiques sévères, mortels si on ne donne pas de glucose.

- le glucagon dosé fut trouvé dans ces cas abaissé ou absent.

- enfin ces produits ne provoquent pas d'hypoglycémie chez les animaux dépancréatés (Rathery, Kourilski, 1928, Loubatières, 1944).

- le glucagon a été isolé à l'état pur. Il est hyperglycémiant, glycogénolytique, à très faible dose. Il rend compte de l'hyperglycémie initiale suivant l'injection des premières insulines impures, point de départ de sa découverte.

Seul, son mécanisme d'action est encore discuté. On ne peut dire qu'il est antagoniste de l'insuline et son rôle d'hormone est encore discuté puisque son injection répétée en particulier ne provoque pas de diabète permanent.

Il explique cependant :

- que la pancréatectomie puisse améliorer des diabètes alloxaniques ou cliniques,
- que le diabète spontané nécessite plus d'insuline qu'une pancréatectomie totale.

Son rôle est discuté aussi dans la pathogénie du diabète :

- si beaucoup (Ferner) trouvent dans les pancréas de diabétiques une augmentation absolue ou relative des cellules A,

- ce fait est très discuté,

- pourtant P.J. Randle (Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, p. 53) déclare :

"Tous les diabétiques que nous avons étudiés, à l'exception de ceux en cétose sévère, avaient une activité insulinique normale dans le plasma. L'activité insulinique fut

trouvée égale à celle de plasma d'individus normaux. Chez des diabétiques ayant un amaigrissement et une acido-cétose et ce avant tout traitement insulinaire.

- D'autres (Groen Kaminga Willebrande Blickman, 1952, J. Clin. Invest. 31, 97) ont confirmé ce fait."

Ce qui nous paraît indirectement renforcer le rôle du glucagon.

Enfin le glucagon paraît bien jouer un rôle notable dans le diabète alloxanique.

- si l'on traite un animal d'abord au synthalin, qui détruit les cellules A puis à l'alloxane qui détruit les cellules B, réalisant une nésectomie chimique vérifiée histologiquement (Ferner) le diabète n'apparaît pas.

- Si l'on traite un animal rendu diabétique par l'alloxane, au synthalin, la glycémie se normalise.

Ces animaux, dont peu d'ailleurs survivent à ces traitements, ont donc une régulation glycémique en l'absence de système insulaire, l'état diabétique potentiel n'est révélé que par la tolérance modifiée au glucose.

Enfin il faut donc supposer pour expliquer cette différence entre la pancréatectomie chirurgicale et chimique l'existence de cellules A dans le réseau intestinal (Ferner). Cependant, leur identification y est encore difficile.

En contre-partie de ces faits, il faut citer le syndrome de Zollinger (ulcérations

peptiques du duodénum et du jejunum associées à un adénome pancréatique à cellules A).

La tolérance au glucose de ces malades était normale en dehors de l'absence de phase hypoglycémique dans quelques cas (Zollinger, Ellison, 1955, Ann. Surg. 142, 709).

Cependant, Gomori étudiant ces lames n'aurait pu affirmer qu'il s'agissait bien de façon sûre de cellules A. (cité par Goldner Ciba Found. Coll. on Endocr. p. 11).

Malgré ces discussions encore en cours, le rôle du glucagon paraît non négligeable ; et il peut éclairer la pathogénie de certains cas. On pourra donc comprendre :

- des hyperinsulinismes vrais par hyperplasie ou adénomes ou cancers à cellules B.

- des hyperinsulinismes relatifs, par une diminution des cellules A et ce sont peut-être ces cas qui seraient à l'origine des aggravations constatées après pancréatectomie de réduction.

Une observation d'une hypoglycémie de l'enfance type Mac Quarrie nous paraît bien illustrer ce fait : publiée par Engelhardt et Kooreman en 1955 :

"Nourrisson de 34 mois ayant eu des convulsions à l'âge de 5 mois ; récidive dans la 2ème année ; les glycémies à jeun toutes basses allaient jusqu'à 0,48, l'hyperglycémie provoquée partait de 0,55, montrait une courbe écrasée, Max. 0,97 avec hypoglycémie terminale à 0,46.

En cours de crise, les glycémies étaient de 0,37 à 0,50.

Les attaques survenaient quelques heures après les repas. On pense à une hyperplasie B ou une hyperplasie A. L'intervention en Fév. 53 montra un pancréas normal.

Sur la biopsie, Ferner voit une hypoplasie A, peut-être associée à une hyperplasie B. Ces cas semblent réagir favorablement à l'administration d'A.C.T.H. ou de cortisone (Mac Quarrie).

EN CONCLUSION :

Il existe donc des bases expérimentales assez solides à la définition histologique de l'hyperplasie langerhansienne :

Celle-ci a été précisée notamment par les travaux de J. Verne :

- le nombre et la taille des îlots sont augmentés, polynésie et macronésie, la polynésie avec micronésie est possible. Les îlots néo-formés semblent provenir des canalicules excréteurs. Nos observations vont dans ce sens.

- la formule cytologique est modifiée par augmentation des cellules B.

- Nous insisterons sur l'aspect hyperfonctionnel des îlots, sur leur vascularisation intense qui ressort de l'étude histologique de nos observations.

Mais il est des hypoglycémies fonctionnelles, pancréatiques en apparence, où le pancréas est trouvé normal.

Faut-il y voir une origine extra-pancréatique ? Ceci paraît vraisemblable, mais

l'atteinte des systèmes hyperglycémiant extra-pancréatiques, multiples, y est très difficile à déceler.

Devant la complexité de ces faits, l'importance est évidente d'un diagnostic clinique précis, surtout pour le chirurgien à qui sera demandé d'explorer le pancréas.

1° Nous ne reviendrons pas sur le diagnostic des hypoglycémies tumorales non pancréatiques.

2° ni sur les hypoglycémies organiques non pancréatiques,
hépatiques
surrénales
hypophysaires,

qui seront soupçonnées par la clinique et vérifiées par les épreuves hépatiques, par les épreuves surrénales (17 céto- 11 O.S., test de Thorn).

3° Pour centrer tout le diagnostic sur le problème pratique :

- s'agit-il d'une hypoglycémie organique pancréatique ?

- s'agit-il d'une hypoglycémie fonctionnelle ? Ces dernières, on le sait, sont de loin les plus fréquentes.

Nous verrons les étapes clinique
paraclinique
opératoire
histologique.

DU POINT DE VUE CLINIQUE

A/ L'hypoglycémie par hyperinsulinisme se caractérise par des accidents subits, préprandiaux, réversibles par l'administration de sucre.

Ces accidents, que nous résumerons volontairement, car ils sont bien connus, sont extrêmement polymorphes, allant de la simple sensation de fatigue à des manifestations neurologiques variées (convulsions, coma, forme majeure). Il peut se voir des signes neurologiques localisés : hémiplegie, atrophie musculaire (l'ablation de l'adénome a pu en stopper l'évolution - Breidahl et Priestley). Les manifestations psychopathiques sont fréquentes au bout d'une certaine évolution et peuvent laisser des séquelles graves. Leur dominance explique que certains malades subissent des séjours en neuropsychiatrie et des traitements variés dont l'électrochoc.

Tous ces signes traduisent la particulière sensibilité du cerveau à l'hypoglycémie.

Les autres symptômes cardiovasculaires (H.T.A., tachycardie), les sueurs, la pâleur, paraissent relever d'une décharge adrénalinique qui tente de relever la glycémie.

Toutefois, ces manifestations polymorphes d'un malade à l'autre sont souvent du même type pour un même malade.

Tous ces signes ne prennent de valeur que lorsque l'on remarque :

- qu'ils surviennent toujours à jeun, volontiers la nuit,

- que ces crises sont guéries très vite par le sucre per os ou intra-veineux,
- qu'ils s'accompagnent d'une hypoglycémie.

On connaît la triade de Whipple :

- crises survenant à jeun,
- avec une glycémie inférieure à 0,50 g,
- soulagées par le sucre per os ou intra-veineux, et que la plupart ont vu caractéristique d'un adénome. Les exceptions se multiplient, rappelons que la triade de Whipple était présente dans le cas de cancer du foie et d'hyperplasie du nourrisson cités plus haut et dans une de nos adénomatoses (Obs. N° 1).

B/ A l'opposé, se placent les Hypoglycémies Fonctionnelles.

La glycémie à jeun y est rarement inférieure à 0,80 g. La symptomatologie est moins brutale, intriquée de signes neuro-végétatifs intenses chez ces malades qui sont des anxieux, émotifs, instables.

La disparition rapide des crises, spontanée, est de règle, le coma est très exceptionnel, et surtout ces crises ne sont pas préprandiales mais au contraire suivent de 1 à 3 heures les repas.

Ces malades réagissent à l'ingestion d'hydrates de carbone par une réponse exagérée en insuline et l'épreuve du régime pauvre en hydrates de carbone, riche en protides et en lipides, normalisant la glycémie, vient en faire la preuve.

Mais cette systématisation n'est pas abso-

lue et l'on a vu que si la malade MUL... fait des crises post-prandiales, elle a une histologie d'hyperplasie très nette et le régime reste sans action.

°°°

Quel secours peut-on attendre de la PARA-CLINIQUE ?

De la Radiologie, peu : la splénoportographie sera faite, la taille minime des adénomes rend peu probable leur visualisation par cette épreuve ; mais elle est utile dans la mesure où elle peut faire soupçonner une pancréatite ou révéler une stase portale segmentaire.

Au Laboratoire, des travaux multiples ont été consacrés à la régulation glycémique.

L'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE a été la plus étudiée. Elle est en fait de peu de secours dans l'affirmation d'un adénome.

- la courbe peut être normale
de type diabétique,
- la courbe typique montre une onde
d'hyperglycémie écrasée, brève, une
hypoglycémie secondaire large et souvent tardive.

En fait, ces courbes sont très variables d'un malade à l'autre et parfois chez un même malade. La prescription d'un régime standard préalable n'a pas amélioré les résultats.

Les courbes d'hyperglycémie provoquée par voie veineuse, ont la même variabilité.

On a insisté sur l'intérêt du dosage simultané dans le sang veineux et artériel

(Boudin et Castaigne) une différence artério-veineuse accentuée dans la phase hypoglycémique témoignerait de l'origine pancréatique.

Cette épreuve n'est donc pas caractéristique, au moins de façon constante, d'un adénome ni de l'origine pancréatique hyperinsulinique.

L'EPREUVE A L'INSULINE : moins usitée, a plus de valeur.

Elle est sans danger, à condition de surveiller le malade pendant toute l'épreuve, et de se tenir prêt à injecter du sérum glucosé par voie veineuse.

Pour Sendrail, toute hyperinsulinie devrait s'accompagner d'une hypersensibilité à l'insuline, aussi bien les hypoglycémies pancréatiques que les hyperinsulinies relatives.

Pour Bickel et d'autres, au contraire, l'organisme déjà inondé d'insuline ne réagirait pas à cet excès minime de l'épreuve en cas d'adénome alors que les sensibilités exagérées seraient dues aux hypoglycémies fonctionnelles. Il convient de remarquer toutefois que bien souvent chez les malades porteurs d'adénomes, la glycémie de départ est basse et que de ce fait la flèche d'hypoglycémie ne peut guère être intense, d'autant que les techniques manquent de précision pour les taux très bas (Sendrail).

Nos observations vont dans ce sens, qui toutes ont une sensibilité franchement exagérée à l'insuline. Notons que l'épreuve reproduit souvent les malaises spontanés ressentis par le malade. Ce fait paraît avoir une valeur diagnostique certaine.

La difficulté d'interprétation de ces courbes, encore que l'épreuve à l'insuline soit peu citée par eux, a fait donner aux auteurs américains une importance primordiale à :

L'EPREUVE DU JEUNE : elle a le mérite de la simplicité : Des glycémies sont faites, répétées, s'il se produit un accès au cours du jeûne. Les auteurs concluent à l'origine pancréatique et même à l'existence d'un adénome si la glycémie chute au-dessous de 0,50 g; en même temps que survient un accès typique ; ce qui ne se produirait pas en cas d'hypoglycémie non pancréatique ou non organique. Dans ces derniers cas, si la glycémie tombe parfois au-dessous de 0,50 g; il ne survient pas d'accidents majeurs.

Enfin, il faut insister sur la durée du jeûne : celui-ci est arrêté dès que survient un accident typique et un taux glycémique suffisamment bas ; mais dans certaines observations, le jeûne a dû être poursuivi aussi longtemps que 72 heures pour être concluant.

Citons l'observation intéressante de Bickerstaff, Dodge, Gouveritch et Hearn où cette épreuve fut positive. Parallèlement un E.E.G fut pratiqué : il montra des perturbations nettes et, fait important, à prédominance unilatérale, confirmant le fait cité plus haut que des signes neurologiques non diffus peuvent se voir. Parallèlement aux signes cliniques et biologiques, l'E.E.G. revint à la normale après l'ingestion de glucose.

Le REGIME D'EPREUVE mérite ici mention. Il est pauvre en hydrates de carbone, riche en lipides et en protides, qui amenant la

guérison ferait le diagnostic d'hypoglycémie fonctionnelle. Il serait inopérant dans les autres cas.

Les TESTS THERAPEUTIQUES ont été récemment étudiés à nouveau :

- non pas tant le test à l'hormone somatotrope à 40 unités par jour, proposé avec succès dans un cas par Boulet et Mirouze car son insuffisance est très rare,

- que la cortisone ou l'A.C.T.H. dans les cas où l'on soupçonne une hypoglycémie fonctionnelle :

10 à 20 mg d'hydrocortisone par jour
ou 5 à 10mg de prednisone

A.C.T.H. si une note hypophysaire est évoquée.

La cortisone agirait dans le même sens que le régime ci-dessus décrit, et a intérêt à lui être associé. Chez ces malades où l'ingestion de sucre déclenche une réaction insulinique exagérée, elle permettrait un apport doux et progressif de glucose par le canal de la néo-glyco-genèse (Bricaire, Presse Méd. N° 26, 1958).

On voit donc l'importance de s'assurer de l'origine pancréatique et organique de l'hypoglycémie avant de décider une exploration chirurgicale.

Pour ce faire, le test à l'insuline, l'épreuve du jeûne, l'épreuve thérapeutique nous semblent donner une garantie suffisante.

Mais s'il faut s'assurer d'un diagnostic précis, il faut interdire devant un syndrome qui va en s'aggravant une attente trop pro-

longée si l'on ne veut pas :

- voir s'installer des séquelles psychiques graves après une série de comas,

- une obésité monstrueuse, gênante, chez des malades qui viennent spontanément à absorber à intervalles rapprochés d'énormes quantités de sucre, qui seules, mais à doses croissantes, leur éloignent leurs crises, comme notre malade PUE...

°°°

L'EXPLORATION CHIRURGICALE

Parvenus au stade de l'exploration chirurgicale, les difficultés ne sont pas moindres.

La voie d'abord doit être suffisante et si la médiane sus-ombilicale peut suffire, il ne faut pas hésiter chez des malades obèses à recourir à l'incision transversale. Elle permet dans tous les cas une exploration complète.

Il faut voir tout le pancréas, décoller le bloc duodénopancréatique largement pour voir et palper la tête ; inspecter et palper le corps et la queue à leur face antérieure en abordant par désinsertion du ligament gastrocolique.

L'adénome est rarement facile à voir, dur, plus jaune que le pancréas, mais il est souvent très petit.

Son siège est variable : tête 26 %, corps 29 %, queue 42 %. Il peut en exister plusieurs, de 2 à 4.

Devant une exploration négative on recherchera un adénome sur pancréas aberrant siégeant alors le plus souvent dans le hile de la rate, au voisinage des vaisseaux spléniques, sur le duodénum, le jejunum, le Meckel même. Dans ces cas, la distinction d'avec un ganglion ou une rate accessoire peut être difficile et l'examen extemporané très utile.

Négative, l'exploration doit être poursuivie par le décollement de la rate et de la queue du pancréas, qui doit être poussé loin vers la droite : ceci permet l'inspection de la face

postérieure, la palpation entre deux doigts.

Certes une telle exploration peut ne pas révéler un adénome, quelques observations en témoignent notamment celle citée par Breidahl, Priestley et Rijnearson, où le malade mort après une pancréatectomie sub-totale suivant une pancréatectomie gauche portait un adénome juxta-cholédocien. Mais ces faits sont rares.

Peut-on demander en cours d'intervention une aide au laboratoire ?

La glycémie per-opératoire a été étudiée. Il y aurait une hyperglycémie après ablation de l'adénome. Ce test serait très utile car la réaction absente témoignerait que ou bien l'adénome enlevé n'était pas fonctionnel (et l'on connaît de nombreux adénomes sans hypoglycémie) ou bien de la persistance d'un ou d'autres adénomes.

Ce test n'a pas été à notre connaissance pratiqué dans les hyperplasies.

En fait sa valeur pratique est minime car l'anesthésie de ces malades impose toujours par prudence une perfusion glucosée.

On a cherché à étudier la biopsie extemporanée.

Nous avons dans nos observations utilisé une coloration au bleu de Toluidine qui donne aux îlots une teinte rosée. L'examen est fait à la loupe binoculaire. Dans notre observation n° 2 elle a permis le diagnostic per-opératoire d'hyperplasie. Il faut reconnaître que dans les observations N° 3 et N° 4 où pourtant l'hyperplasie est encore plus importante, elle ne l'a pas révélée. Cet examen d'un grand intérêt reste donc très difficile.

La pancréatographie per-opératoire par cathétérisme de la papille, facile à réaliser, sans danger si l'on injecte peu de liquide opaque, mériterait d'être plus largement utilisée. Elle a permis dans un cas au Professeur Agrégé L. LEGIER de repérer un petit adénome profond (non fonctionnel dans ce cas publié). L'adénome pourra se marquer par une distorsion du Wirsung ou de ses affluents.

Dans les cas où le Wirsung est visible et cathétérisable sur la tranche de section de la pancréatectomie gauche, on pourrait faire une pancréatographie descendante.

Toutes ces explorations étant négatives, que faut-il faire :

- se contenter d'une biopsie pancréatique ?
- ou réaliser une pancréatectomie gauche ?

Pour la plupart des auteurs, celle-ci est faite dans un but statistique : celle-ci donne ainsi 60 % de chance d'enlever un adénome s'il en existe un.

Cette attitude d'un point de vue théorique paraît bien condamnable, car, si elle a pu révéler dans certains cas l'adénome dans la pièce et guérir le malade, il est certain qu'elle aggrave les cas où l'adénome reste en place, probablement en enlevant une portion pancréatique sécrétrice de glucagon par hyperplasie A réactionnelle (L. Léger et A. Pillot).

Ce fait est affirmé par Vorschulte et Becker (Dtsch. Med. Wschr. 6-2-1953 N° 6, 185-190) :

"Tous les malades ayant subi une résection large laissant l'adénome en place sont morts dans les suites immédiates."

Milton et Porter, moins pessimistes, ont dû cependant réopérer tous les malades ayant subi une résection large sans trouver l'adénome. Dans un de leurs cas une pancréatectomie totalisée à la 3ème intervention a découvert l'adénome près de l'ampoule de Vater. Aussi proposent-ils une pancréatectomie gauche et l'examen immédiat de la pièce congelée par des coupes sériées très rapprochées ; s'il n'y a pas d'adénome une résection sub-totale laissant juste de quoi ne pas léser les voies biliaires est faite. Leur cas cité plus haut va jusqu'à leur faire proposer la pancréatectomie totale d'emblée si l'examen de cette 2ème pièce est négatif.

Tout ceci étant centré sur la gravité de l'adénome restant après pancréatectomie large.

Ceci nous paraîtrait un argument valable contre la pancréatectomie étendue alors qu'on s'élève surtout contre elle quand elle est dite de réduction.

Ainsi Thomeret encore (M.A.C. N° 1-2-3 1958) termine une exploration négative par une pancréatectomie partielle (queue et isthme) donnant 60 % de chance d'enlever un adénome, envisageant de réintervenir en cas d'échec pour enlever 90 % du tissu pancréatique et obtenir 90 % de chance d'enlever l'adénome. Il paraît bien cependant que s'il n'existe toujours pas dans la pièce on aura fait par force une pancréatectomie de réduction ou aggravé le cas si l'adénome est toujours en place, comme nous l'avons déjà vu plus haut.

Il faudrait donc pour être logique faire une pancréatectomie totale d'emblée ce qui à notre connaissance a été proposé mais non réalisé.

Certes nous ne défendons pas la pancréatectomie de réduction, suivant l'expression de Mallet-Guy, qui s'adresserait à des hypoglycémies fonctionnelles, l'accord est unanime : il ne faut pas les opérer ; mais il nous paraît à la lumière de nos observations que cette exérèse peut espérer aussi bien faire la cure d'une hyperplasie et ceci impose une exérèse large. "Les échecs correspondent à des résections très parcimonieuses. Les succès aux cas où l'exérèse emporte la totalité du corps et de la queue et dépassent la ligne médiane" (Mallet-Guy et Mallet) .

La pancréatectomie gauche est ainsi réalisée dans le 1er temps.

Les suites immédiates sont déjà un bon test :

- en cas d'adénome restant la glycémie reste basse, les accidents se répètent, ou même nous l'avons vu s'aggravent. Il convient de citer quelques observations où l'amélioration fut de quelques mois.

- l'ablation d'un adénome ou d'un segment pancréatique hyperplasié, déclenche une hyperglycémie précoce souvent élevée à 1,50 ou 3 g. Ce fait est retrouvé dans nos observations (Obs. N° 1, 1,30, Obs. N° 2, 1,70, Obs. N° 3, 2 g, Obs. N° 4, 1,75 g). Il ne nécessite pas l'administration d'insuline et la glycémie se normalise en 1 à 3 jours. Ceux qui ont cru devoir faire de l'insuline ont en général déclenché des accidents hypoglycémiques qui ont dû être combattus par le sérum glucosé.

Ce fait paraît avoir une valeur pronostique.

Pour certains , plus on résèque de pancréas, moins cette hyperglycémie est impor-

tante dans les cas où l'adénome était enlevé avec la pièce, peut-être par suite de l'ablation d'une plus grande quantité de cellules A. Il serait intéressant de vérifier si ce fait se retrouve en cas d'hyperplasie.

Pour terminer, nous citerons l'intérêt de l'étude de :

la courbe d'hypoglycémie provoquée post-opératoire : très rapidement, elle montre dans nos observations un retour à la normale de la sensibilité à l'insuline qui était très augmentée avant la pancréatectomie gauche. Ce fait nous paraît constituer un élément pronostique favorable. Dans un cas même (Obs. N° 1) la réponse à l'insuline fut inversée, hyperglycémique.

A notre connaissance cette épreuve dans les suites opératoires n'a pas été souvent étudiée; elle mériterait une plus large étude afin de vérifier son évolution comparative dans les cas d'adénomes et d'hyperplasies.

L'EXAMEN de la PIÈCE par des coupes sérieées et des colorations électives est capital.

1° Il peut révéler un adénome au sein de la glande qu'on ne voyait ni ne palpaît.

2° Ou bien c'est plus rare, une multitude d'adénomes. Rappelons à ce propos la publication citée plus haut de Bickerstaff et Dodge.

Ce fait, et aussi l'hyperplasie fréquente autour d'un adénome (tel le cas de Boudin, Bertrand, L. Léger, Castaigne et Sabouraud - Press.Méd. 14 juin 1950) serait pour certains une raison d'enlever les adénomes par pancréatectomies partielles et non par énucléation simple. Ces faits sont rares et dans les adénomes uniques, les résultats paraissent cependant assez voisins : la morbidité et la mortalité étant sensiblement la même.

3° Le pancréas réséqué peut être normal. En l'absence de précision supplémentaire ce fait plaiderait en faveur d'une hypoglycémie non pancréatique et contre-indiquerait la réintervention.

4° des signes indirects d'un adénome restant, signes inconstants : augmentation des cellules A sans image d'hyperactivité des cellules B, celles-ci étant relativement diminuées.

Ce fait joint à la persistance des symptômes est en faveur d'une réintervention rapide (L. Léger et A. Pillot, Pres. Méd. 12 oct. 1955. 63, N° 66, p. 1353).

5° Des images d'hyperplasies avec diminution du rapport A/B par hyperplasie B.

C'est le cas de nos 4 observations qui réalisent une véritable adénomatose. L'amélioration clinique fut nette sauf dans un cas où elle fut transitoire, nous pensons pour celle-ci à la nécessité d'une nouvelle exérèse.

Certes cette attitude est un peu empirique, mais dans l'état actuel du diagnostic et du traitement médical, qui n'évite ni l'aggravation ni l'installation de séquelles psychiques graves on ne peut proposer mieux.

Nous avons voulu montrer qu'on peut ainsi améliorer des malades et découvrir des hyperplasies nettes : celles-ci peuvent être tenues pour responsables du syndrome.

CONCLUSIONS

-:-

A propos de 4 observations inédites d'hyperplasie langerhansienne traitées par pancréatectomie de réduction, nous croyons pouvoir insister sur les quelques points suivants :

1° La gravité de ces hyperplasies ne le cède en rien à celle des adénomes :

- même évolution vers l'aggravation,
- survenue de comas répétés, prolongés,
- possibilité de troubles psychiques, de troubles psycho-moteurs chez l'enfant.

2° Le tableau clinique est très voisin de celui des adénomes langerhansiens, ce qui n'est pas étonnant étant donné l'importance de l'hyperplasie des cellules B.

- accidents paroxystiques avec coma,
- hypoglycémie nette,
- accidents survenant à jeun ou la nuit,
- triade de Whipple parfois présente,

L'hypersensibilité à l'insuline nous paraît plus en faveur d'un hyperinsulinisme organique que fonctionnel, d'autant qu'elle disparaît après pancréatectomie gauche.

3° Dans les tests diagnostiques, nous mettons l'accent sur la valeur :

- outre de l'épreuve à l'insuline,

- de l'épreuve thérapeutique,
 - par le régime alimentaire,
 - par la cortisone,
 - ou les deux associés,
- de l'épreuve du jeûne prolongé.

Insistons sur l'intérêt de l'examen histologique par coloration élective des cellules A et F et de l'examen histologique extemporané.

Sous réserve d'un diagnostic clinique ferme d'hypoglycémie pancréatique, il semble que l'on doive proposer la pancréatectomie gauche étendue dans les cas où l'exploration ne découvre pas d'adénome microscopique ? Ce moyen terme paraît seul raisonnable : une exérèse plus économique ne peut améliorer une hyperplasie, une exérèse plus large, au moins dans l'état actuel du diagnostic opératoire, paraît disproportionnée.

-:-

Vu :
Le Président
signé : G. MENEGAUX

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH ..

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- J.G. BERNARD, P. MORAS, Y. MENIN, J.M.JOUANY
Essai de dosage de corps hypo- et hyper-
glycémiant dans le sang d'un malade
atteint d'insulome malin
Bull. et Mém.Soc.Hôp.Paris 1956 31 p.1083
- BICKERSTAFF Ed. DODGE O.G. GOUVERITCH Arn
HEARN G.
Adenomatosis of the islets cell of
Langerhans
Brit.Med.J. 22 oct. 1955 N° 4945 p. 997
- BLACK K.O. HOSFORD J.P. CORBETT H. ALDREN
TURNER J.W.
Spontaneous hyperinsulinisme due to islet
cell adenoma
Brit.Med.J. 1954 I p. 55
- BREIDAHN H.D. PRIESTLEY RIJNEARSON E.H.
Aspects cliniques de l'hyperinsulinisme
J.Amer.Med.Ass. 1956 160 p. 198
- BRICAIRE GILBERT-DREYFUS R. JOSEPH, H.P.KLOTZ
M. MERCADIER A. NETTER
Les hypoglycémies
La Presse Méd. 1954 62 86 p. 1770-74
- BROCQ et POILLEUX
Deux hypoglycémies fonctionnelles
M.A.C. 17 XI 1948 74 30. p. 697-702

BROCQ GARCIN GUEULETTE FEYEL GODLEWSKI
Hypoglycémie spontanée par adénome
langerhansien
M.A.C. 74 N° 30 p. 948

F.S.P. Van BUCHEM et L.D. EERLAND
Diagnostic et traitement d'un hyper-
insulinisme dû à un adénome langerhan-
sien
Arch.chir.Neerl. vol. IX N° 4 1957
p. 391.

CHALLIOL J. FAURE H.
A propos d'un cas d'adénome pancréati-
que dégénéré
M.A.C. 10 VII 1957 T. 83 N° 21-22 p.691

CIBA FOUNDATION COLLOQUIA ON ENDOCRINOLOGY:
Internal Secretions of the Pancreas
1956 Vol. 9 T et A. CHURCHILL London

CONN et SELTZER
Spontaneous hypoglycemia
Am.J.Med. 19 460 1955

Captain R.S. SILVIS et Lt SIMON
Hypoglycémie importante associée à
des tumeurs non pancréatiques
The New Eng.J. of Med. 5-1-1956 vol.25
N° 1.

J. ENGELHARDT P.J. KOOREMAN
Pancreatogenic hypoglycemia
Avergedrukt uit arch.chir.Neerl. vol.
IX fasc. 1 1957 p. 85-95

GILBERT-DREYFUS LEGER ZARA AZERAD ALEXANDRE
A propos d'un cas d'adénome langerhan-
sien non fonctionnel. Aspect de la
pancréatographie.
B.M.Soc.Hôp. Paris N° 30-31 p. 1143-44

F. GUILHON

Hypoglycémie grave contemporaine de
la fermeture d'une fistule pancréati-
que après pancréatectomie partielle
pour hypoglycémie
Thèse Bordeaux 1957 impr. 44 p.

KENNETH W. WARIN

Non functioning islet cell carcinoma
in a 11 years old child treated by
pancreato-duodenectomy
Lahey Clinic Jul. 1955 N° 5 p. 155

E. LAINE, P.J. GINESTE

Hypoglycémie par hyperplasie langer-
hansienne ; pancréatectomie de réduc-
tion
M.A.C. 26. III 1947 73 N° 11 p. 240-46

L. LEGER et J. BREANT

Chirurgie du pancréas
1 vol. Masson 1956

A.L. LOUBATIERES

Relations entre les fonctions internes
et externes du pancréas
Revue inter. d'Hépatologie N° 2 tome 5
1955 p. 173-214

LUCKENS F.W.D., SPOONT S. BAROL S.R.

Hypoglycémie
J.Cl.Endocr.1954 14 p. 248

MALLET-GUY et MALLET P.

Hypoglycémie spontanée. Le traitement
chirurgical de l'hyperinsulinisme
1 vol. Masson 1944

MILTON R. PORTER VIRGINIA KNEELAND
FRANTZ

Tumors associated with hypoglycemia
pancreatic and extra-pancreatic
The Am.J.of Med. 1956 vol. XXI N° 6
p. 944-961

E. PATELLANI

Tumeurs insulaires du pancréas à cellules A

Chirurgia vol. 10 N° 5 1955 p. 351-356

A. PILLOT

Traitement chirurgical des hypoglycémies pancréatiques non tumorales

Thèse Paris 1954 dact. 67 p.

SENDRAIL Marcel

L'hyperinsulinisme

1 vol. Masson 1945

SENDRAIL M.

Diagnostic des hypoglycémies chroniques et indications thérapeutiques

La Revue du Praticien 1957 N° 26 p.2845

THOMAS J. AUGUST HOWARD H. HIATT

Hypoglycémies graves secondaires à un fibrosarcome non pancréatique à activité insulinique

The New Engl.J. of Med. vol. 258 N° 1
2-1 (1958) p. 17

THOMERET DUBOST DEUIL

M.A.C. 15-1-1958 tome 84 p. 61

VERNE J.

Histophysiologie du pancréas endocrine des mammifères

4ème Congrès d'Endocrinologie de langue française Paris 27 VI 1957

VERNE J. et VIERNE J.M.

Presse Méd. N° 90 1940 p. 918

Ann.endo. T. II N° 3 p. 146 juil. 1941

VORSCHULTE et BECKLER

Chirurgie de l'hyperinsulinisme

Dtsch.Med.Wschr. 1953 N° 6 185-190

WILLIAMS Roger D. ELLISON Ed. H.

Diagnosis and surgical management of
hyperinsulinisms

A.M.A. Arch. of surg. vol 75 oct.1957
N° 4 p. 584-589

